

网络出版时间: 2017-3-13 18:10 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170313.1810.034.html

◇ 临床医学研究 ◇

## mir-130a-3p 及 smad 4 在肝细胞癌组织中的表达及临床意义

周争光<sup>1,2</sup>, 汪蕊<sup>2</sup>, 李玉梅<sup>2</sup>, 杨燕<sup>2</sup>, 苏方<sup>2</sup>, 赵福友<sup>2</sup>, 吴穷<sup>2</sup>, 孙国平<sup>1</sup>

**摘要** 目的 考察 mir-130a-3p 及靶基因 smad 4 在肝细胞癌(HCC)组织中表达及相关性,并分析两者表达与肝癌临床病理特征和预后的关系。**方法** 从石蜡组织包埋的 51 例肝癌组织及相应癌旁组织中提取总 RNA,应用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)方法检测 mir-130a-3p 的表达,并采用免疫组织化学 EliVision(IHC)法测定肝癌组织及癌旁组织中 smad 4 表达,分析两者相关性、与临床病理参数及总生存时间(OS)之间的关系。**结果** mir-130a-3p 在肝癌组织中的表达水平(1.38 ± 0.15)显著低于癌旁组织(2.48 ± 0.16)( $P < 0.001$ )。在肝癌组织中,smad 4 阳性表达率为 72.5%(37/51),明显高于癌旁组织 51.0%(26/51)( $P < 0.05$ )。mir-130a-3p 和 smad 4 在肝癌组织中的表达呈负相关性( $r_s = -0.431, P < 0.05$ )。mir-130a-3p 和 smad 4 的表达水平与肝癌患者 TNM 分期有关( $P < 0.05$ ),与年龄、性别、有无淋巴结转移、有无脉管癌栓及病理分级无关。肝癌组织中 mir-130a-3p 高表达患者中位 OS(25.6 个月)较低表达组(23.1 个月)延长,但差异无统计意义;smad 4 阴性表达组中位 OS(26.7 个月)较阳性表达组(20.0 个月)显著延长( $P < 0.05$ )。**结论** mir-130a-3p 在肝癌组织中表达下调,可能通过调控 smad 4 的表达参与了肝癌的发生发展,mir-130a-3p 有望成为肝癌潜在的治疗靶点及预后判断因子。

**关键词** mir-130a-3p; smad 4; 肝细胞肝癌**中图分类号** R 735.2**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2017)03-0383-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.03.017

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),简称“肝癌”。发病率位于恶性肿瘤第 5 位,癌症相关死亡第 3 位<sup>[1]</sup>。我国是 HCC 大国和重灾国<sup>[2]</sup>。80% 的 HCC 确诊时已失去手术切除的机会,且手术后病人易出现复发和转移<sup>[1]</sup>。探讨 HCC 的发病机制以及寻求有效的治疗方法迫在眉睫。近些年,具有调

控细胞周期和生物发育时序功能的微小 RNA(mir-coRNA, miRNA)已成为肿瘤领域的研究热点。miRNAs 可特异结合靶基因 mRNA,以转录后机制调控靶基因的蛋白表达,参与肿瘤的发生、生存/转移等过程<sup>[3]</sup>。前期研究<sup>[4]</sup>显示 mir-130a-3p 通过调控 smad 4 的表达参与了 HCC 侵袭转移以及耐药等生物学行为,为了考察 mir-130a-3p 和 smad 4 在 HCC 组织中的表达及其临床意义,该研究以实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)和免疫组织化学 EliVision(IHC)法分别检测 mir-130a-3p 及 smad 4 在 HCC 组织中的表达,并分析 mir-130a-3p 及靶基因的表达与 HCC 临床病理特征以及生存预后的关系。

### 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 收集蚌埠医学院第一附属医院 2009 年~2012 年经手术切除的 HCC 患者的临床病理资料和生存随访资料,其中,51 例有完整病理资料和足量 HCC 石蜡样本及相应的癌旁组织(距切缘 > 2 cm),术前均未行任何抗肿瘤治疗。51 例 HCC 患者中男 40 例,女 11 例,22~76 岁,中位年龄 50 岁;肿瘤直径 ≤ 5 cm 33 例,肿瘤直径 > 5 cm 18 例;淋巴结转移 5 例,无淋巴结转移 46 例,有门静脉癌栓 6 例,无门静脉癌栓 45 例;按第 6 版 AJCC 的 TNM 分期标准: I 期 32 例, II 期 9 例, III 期 10 例。病理分级参考 Edmondson 法: I 级 9 例, II 级 29 例, III 级 9 例, IV 级 3 例;手术样本经 10% 甲醛溶液固定,常规石蜡包埋。

**1.2 试剂和材料** 鼠抗人 smad 4 单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司; EliVision™ plus KIT-9903(A、B)检测试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司; mir-130a-3p、内参 U6 引物序列(mir-130a-3p 上游: 5'-GATGCTCTCAGTGAATGTTA-3', mir-130a-3p 下游: 5'-CTCTGTCTCTCGTCTTGTGGTAT-3'; U6-上游: 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3', U6-下游: 5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3')及实时荧光定量通用试剂均购自上海吉玛公司。

### 1.3 方法

2016-12-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81272739、81402036)

作者单位: <sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 合肥 230022<sup>2</sup> 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科, 蚌埠 233004

作者简介: 周争光,男,主治医师;

孙国平,男,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: sunguoping@ahmu.edu.cn

**1.3.1 RNA 提取及逆转录** 肝癌组织及癌旁组织制备病理切片厚度 10 μm, 每个样本连续切片至少 3 张, 脱蜡后按照石蜡组织试剂盒(上海吉玛公司)说明书方法操作并检测吸光度(optical density, OD)值, A260/A280 在 1.9~2.2, 为高纯度 RNA, 并调整 RNA 浓度, 置 -80 °C 保存。利用本实验已设计的特异性 RT 引物, 逆转录获取 cDNA。按试剂盒说明, 反应体系共 20 μl, miRNA RT 引物/U6 snRNA RE 引物 1.2 μl, RNA 模板 2 μl, MMLV 逆转录酶(200 U/μl) 0.2 μl, 2 × 逆转录缓冲液 10 μl。反应条件 26 °C 30 min, 42 °C 30 min, 85 °C 10 min。

**1.3.2 实时荧光定量 PCR** 采用实时荧光定量 PCR 试剂盒(GMRS-001, 上海吉玛公司), 反应体系为 20 μl: 上游引物(20 μmol/L) 0.08 μl, 下游引物(20 μmol/L) 0.08 μl, cDNA 模板 2 μl, Taq DNA 聚合酶(2.5 U/μl) 0.4 μl, 2 × 定量 PCR Master Mix 10 μl, 加 dd H<sub>2</sub>O 至 20 μl, 设置 U6 作为内参, 每个样本均做 3 个重复。反应条件: 95 °C, 3 min 变性 95 °C, 30 s; 62 °C 40 s, 共 40 个循环。

**1.3.3 免疫组织化学染色试剂及方法** 10% 甲醛固定的肝癌组织及癌旁组织常规脱水、石蜡包埋, 制备 4 μm 厚度的连续切片。采用免疫组织化学 EliVision 法检测 *smad 4* 的表达, 具体步骤按试剂盒说明书进行操作。用已知的 *smad 4* 阳性切片作为阳性对照, 用磷酸盐缓冲液(PBS) 代替一抗作为阴性对照。

**1.4 结果判定** 读取定量 PCR 反应 CT 值, 计算  $2^{-\Delta\Delta CT}$  ( $\Delta Ct = Ct_{miRNA} - Ct_{U6}$ , microRNA 的相对表达量以  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计)。免疫组化结果参考 Malik 等提出的标准判断<sup>[5]</sup>, 由 2 名病理专家独立评价。细胞核及细胞质出现棕黄色颗粒为阳性(+), 无棕黄色颗粒为阴性(-)。同一张切片中随机选择 10 个高倍野, 每个高倍野考察 100 个癌细胞, 计算阳性细胞的百分数, 如果阳性细胞百分比 < 10% 为阴性, ≥ 10% 为阳性。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验比较两组间差异, 计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确检验统计分析, *mir-130a-3p* 和 *smad 4* 表达水平之间的相关性采用关联性分析, 生存分析采用 Log-rank 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *mir-130a-3p* 和 *smad 4* 在 HCC 组织中的表达

提取 51 例肝癌及对应癌旁组织总 RNA, 通过荧光实时定量 PCR 检测 *mir-130a-3p* 在肝癌组织和癌旁组织中的表达。结果显示, 以内参 RNAU6 为对照, *mir-130a-3p* 在肝癌组织中的表达(1.38 ± 0.15) 低于癌旁组织(2.48 ± 0.16), 差异有统计学意义(*t* = -5.103, *P* < 0.001), 见图 1。 *smad 4* 阳性定位于肝癌和癌旁组织细胞质和细胞核中, 以胞质表达为主, 见图 2。肝癌组织中 *smad 4* 的阳性表达率为 72.5% (37/51), 明显高于癌旁组织 51.0% (26/51) ( $\chi^2 = 5.023, P < 0.05$ )。

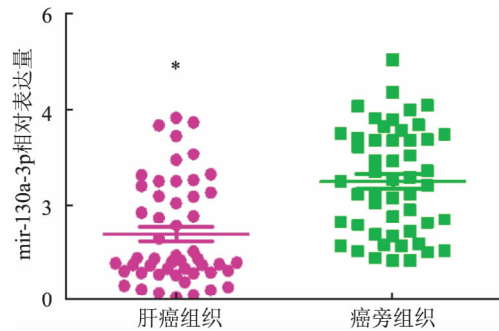


图 1 *mir-130a-3p* 在肝癌和癌旁组织中的表达与癌旁组织比较: *P* < 0.05

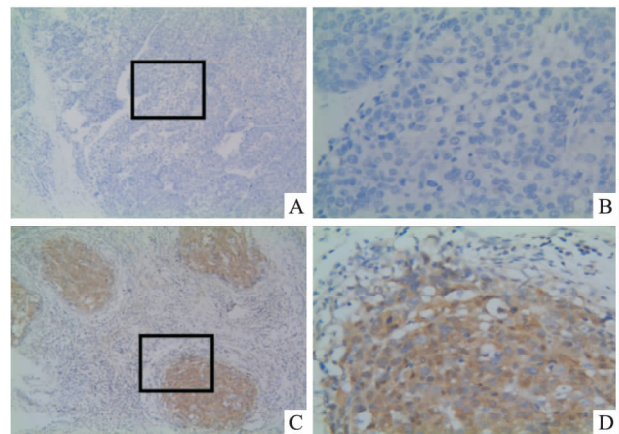


图 2 *smad 4* 在肝癌组织中的表达 A、B: 阴性表达; C、D: 阳性表达; A、C: ×100; B、D: ×400

**2.2 *mir-130a-3p* 和 *smad 4* 在 HCC 组织中的表达相关性** 为了考察 *mir-130a-3p* 和 *smad 4* 在 HCC 组织中表达的相关性, 以 *mir-130a-3p* 在癌旁组织中的表达均数(2.76 ± 0.17) 为分界点, 将 51 例 HCC 组织分为 *mir-130a-3p* 低表达组(40 例) 和 *mir-130a-3p* 高表达组(11 例)。结果显示, *mir-130a-3p* 低表达组中 *smad 4* 阳性表达率(85.0%, 33/40) 显著高于 *mir-130a-3p* 高表达组(37.5%, 4/11)。关联性分析表明, *mir-130a-3p* 与 *smad 4* 表达在 HCC 组织中

呈显著负相关性( $r = -0.431, P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 HCC 组织中 *mir-130a-3p* 与 *smad 4* 表达的相关性

<i>mir-130a-3p</i>	<i>smad 4</i>		合计	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
	+	-			
高表达	4	7	11	- 0.431	0.002
低表达	33	7	40		
合计	37	14	-		

**2.3 *mir-130a-3p* 表达和 HCC 临床病理特征的关系** HCC 组织中, *mir-130a-3p* 的表达水平与患者年龄、性别、淋巴结转移、脉管癌栓以及病理分级间无显著差异, 但在不同 TNM 分期期间的差异显著( $P < 0.05$ )。 *smad 4* 在 HCC 组织中阳性表达与患者年龄、性别、淋巴结转移、脉管癌栓以及病理分级参数均无显著相关, 同样在不同 TNM 分期期间存在明显差异( $P < 0.05$ )。 见表 2。

表 2 *mir-130a-3p*、*smad 4* 与 HCC 临床病理参数的关系

项目	<i>n</i>	<i>mir-130a-3p</i>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	<i>smad 4</i>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
		高	低			+	-		
性别									
男	40	7	33	1.815	0.222	30	10	0.559	0.454
女	11	4	7			7	4		
年龄(岁)									
>60	7	2	5	0.235	0.628	5	2	0.005	0.943
≤60	44	9	35			32	12		
肿瘤大小(cm)									
≤5	33	6	27	0.634	0.426	25	8	0.483	0.487
>5	18	5	13			12	6		
病理分级									
I~II	39	8	31	0.109	0.741	27	12	0.916	0.338
III~IV	12	3	9			10	2		
TNM 分期									
I~II	41	6	35	7.462	0.007	33	8	8.439	0.004
III	10	5	5			4	6		
脉管癌栓									
是	6	3	3	2.174	0.140	3	3	1.736	0.188
否	45	8	37			34	11		
淋巴结转移									
是	5	3	2	0.216	0.642	2	3	0.483	0.487
否	46	8	38			35	11		

**2.4 *mir-130a-3p* 和 *smad 4* 表达与 HCC 患者总生存时间(over survival, OS)的关系** 51 例 HCC 患者中, *mir-130a-3p* 低表达组患者中位 OS 为 23.1 个月, *mir-130a-3p* 高表达组中位 OS 为 25.6 个月, 经 Log-rank 检验, 两组之间差异无统计学意义。 *smad 4* 阳性表达组患者中位 OS 为 20.0 个月, *smad 4* 阴性表达组中位 OS 为 26.7 个月, 经 Log-rank 检验, 两组之间差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.860, P = 0.028$ )。

见图 3。

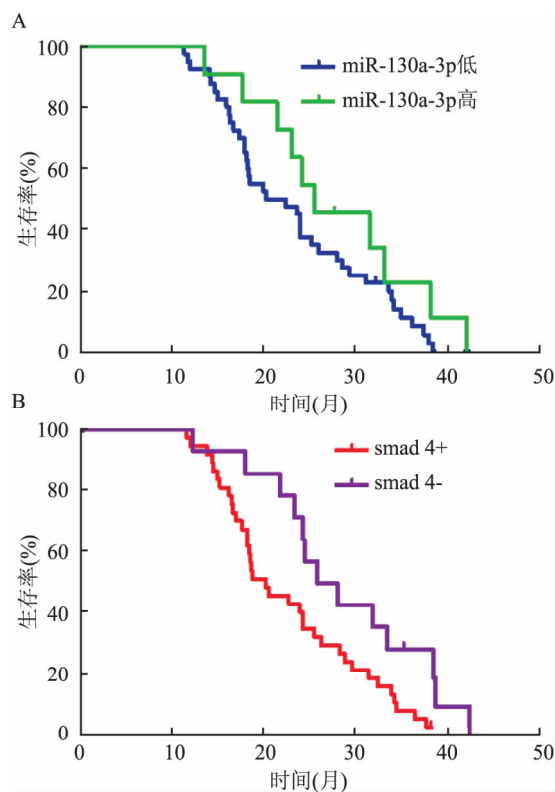


图 3 *mir-130a-3p*、*smad 4* 表达与 HCC 患者 OS 的关系

A: *mir-130a-3p* 低表达组和高表达组的生存曲线; B: *smad 4* 阳性表达组和阴性表达组的生存曲线

### 3 讨论

HCC 起病隐匿、恶性度高、进展迅速, 预后极差。 尽管近些年外科技术的进步及综合诊疗策略的优化提高了 HCC 患者的生存率, 但 HCC 患者 5 年存活率仍明显低于其他恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。 HCC 的发生发展涉及了多基因的激活或失活、信号通路的异常活化、相关功能性蛋白的异常表达等过程。 以往, 围绕着 HCC 特异性基因和蛋白质开展了大量的研究工作, 但越来越多的研究<sup>[6]</sup>表明, 调控这些特征性基因表达进而影响蛋白质翻译的 miRNAs 参与了肝癌的发生、并介导了其众多生物学行为, 例如侵袭/转移, 凋亡和耐药等。

miRNAs 是一类长 21 ~ 23 个核苷酸的内源性、非编码 RNA 分子, 在 mRNA 水平调节靶基因的表达。 miRNAs 在调控细胞周期和生物发育时序等方面起重要作用, 也参与恶性肿瘤细胞发生进展的各个阶段<sup>[3]</sup>。 正常组织和恶性肿瘤组织中均广泛表达 miRNAs, 但具有不同的 miRNAs 表达谱。 除此之

外,不同的恶性肿瘤以及同种恶性肿瘤在不同的生长发育过程也具有差异的 miRNAs。通过微阵列和第 2 代基因组测序技术分析显示 *mir-17-92*、*mir-21*、*mir-221*、*mir-222*、*mir-224* 在肝癌中表达上调,*mir-29*、*mir-122*、*mir-124* 和 *mir-199a/b* 在 HCC 中表达下调,而 *mir-24* 和 *mir-27a* 通常在具有肝硬化背景的 HCC 中下调<sup>[7]</sup>。*mir-101* 在乙肝相关性 HCC 组织样本中低表达,然而在血清中却显著高于正常健康人群<sup>[8]</sup>。在 HCC 进展过程中 miRNAs 可靶向调控抑癌基因或癌基因,相反,癌基因和抑癌基因也可直接靶向调控 miRNAs 表达。此外,在 HCC 组织中,Wnt/ $\beta$ -catenin、Ras、TGF- $\beta$  和 JAK/STAT 等信号通路的异常激活和 miRNA 调节密切相关<sup>[9]</sup>。

前期研究<sup>[4]</sup>显示,*mir-130a-3p* 在吉西他滨耐药 HCC 细胞中较 HCC 亲本细胞显著低表达,耐药细胞转染 *mir-130a-3p* 模拟物后可改变耐药细胞侵袭转移的生物学行为。随后又证明 *mir-130a-3p* 与 *smad 4* 的 3-端非编码区域结合,可抑制 *smad 4* 的表达<sup>[4]</sup>。本研究进一步显示 *mir-130a-3p* 在 HCC 组织中的表达显著低于相应的癌旁组织,而 *smad 4* 阳性表达则明显高于癌旁组织,这与前期在 HCC 细胞系上的研究结果一致。然而,倪芳等<sup>[10]</sup> 研究报道,*mir-130a* 在 HCC 组织中高表达,并且证实 *mir-130a* 靶向调控 *CYLD* 基因表达影响 HCC 细胞增殖。Thurnherr et al<sup>[11]</sup> 通过微阵列技术筛选了 100 例 HCC 和癌旁组织中差异表达的 miRNAs,与本研究结果一致的是 *mir-130a-3p* 在 HCC 组织中表达显著低于癌旁组织。前期研究<sup>[4]</sup> 已证实在 HCC 细胞中,*mir-130a-3p* 靶向调控 *smad 4* 的表达。本研究显示 *mir-130a-3p* 和 *smad 4* 在 HCC 组织样本中的表达呈显著负相关性,进一步证实了前期荧光素酶实验结果。2014 年 Hernanda et al<sup>[12]</sup> 在 oncogene 中报道,一直被研究者认为作为肿瘤抑制基因参与调控 TGF $\beta$  和 BMP 等信号通路的 *smad 4* 分子,在 HCC 组织细胞核中高表达,体外敲出 *smad 4* 可降低 HCC 细胞克隆形成和迁移能力。Höger et al<sup>[13]</sup> 研究发现 miR-130a 通过靶向调节 *smad 4* 表达可降低 TGF- $\beta$ 1 对粒细胞前体的敏感性。然而 Zumbrennen-Bullough et al<sup>[14]</sup> 在缺铁性小鼠肝脏细胞模型中并未观察到一致的结果,*mir-130a-3p* 并未直接调控 *smad 4*,而是通过靶向调控 BMP I 型受体 *ALK2* 基因抑制了 BMP-SMAD 的信号通路激活。这说明在不同组织和细胞中 miRNA 调控的靶基因有所不同。

另外,本研究分析了 *mir-130a-3p* 和靶基因

*smad 4* 的表达与 HCC 患者临床病理特征和生存预后的关系,结果显示不同 TNM 分期的 HCC 中 *mir-130a-3p* 和 *smad 4* 的表达存在差异,但与患者的年龄、性别、淋巴结有无转移、有无脉管癌栓以及病理分级无关。*mir-130a-3p* 高表达和 *smad 4* 阴性患者中位 OS 较 *mir-130a-3p* 低表达和 *smad 4* 阳性患者延长,但 *mir-130a-3p* 高表达组与低表达组中位 OS 差异无统计意义,而 *smad 4* 阳性和阴性两组之间差异明显。Li et al<sup>[15]</sup> 研究也证实 *mir-130a-3p* 在 HCC 中低表达和不良预后显著相关。考虑本研究纳入病例数为 51 例,*mir-130a-3p* 高表达与 *mir-130a-3p* 低表达组样本量较少,*mir-130a-3p* 的表达状态与生存预后的关系仍需要扩大样本进一步探索。

综上所述,*mir-130a-3p* 在 HCC 中扮演着“抑癌基因”的角色,在 HCC 组织中表达下调,导致靶基因 *smad 4* 高表达,并与 HCC 恶性生物学行为和不良预后有关。*mir-130a-3p* 有望成为 HCC 新的潜在治疗靶点和预后判断的分子标志物。

#### 参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] 张思维, 郑荣寿, 李 霓, 等. 中国肝癌发病的趋势分析和预测 [J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(7): 587-92.
- [3] Van Kouwenhove M, Kedde M, Agami R. MicroRNA regulation by RNA-binding proteins and its implications for cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(9): 644-56.
- [4] Liu Y, Li Y, Wang R, et al. *mir-130a-3p* regulates cell migration and invasion via inhibition of Smad4 in gemcitabine resistant hepatoma cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 1-11.
- [5] Fan H L, Chen T W, Hsieh C B, et al. Liver transplantation is an alternative treatment of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria [J]. Am J Surg, 2010, 200(2): 252-7.
- [6] Schoof C R, Botelho E L, Izzotti A, et al. MicroRNAs in cancer treatment and prognosis [J]. Am J Cancer Res, 2012, 2(4): 414-33.
- [7] Huang S, He X. The role of microRNAs in liver cancer progression [J]. Br J Cancer, 2011, 104(2): 235-40.
- [8] Fu Y, Wei X, Tang C, et al. Circulating microRNA-101 as potential biomarker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2013, 6(6): 1811-5.
- [9] Wei R, Huang G L, Zhang M Y, et al. Clinical significance and prognostic value of microRNA expression signature in hepatocellular carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(17): 4780-91.
- [10] 倪芳, 赵华, 汪心怡, 等. MiR-130a 靶向调控 *CYLD* 基因及其对肝癌细胞增殖的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(11): 1504-9.
- [11] Thurnherr T, Mah W C, Lei Z, et al. Differentially expressed

- miRNAs in hepatocellular carcinoma target genes in the genetic information processing and metabolism pathways [J]. Sci Rep, 2016, 6: 20065.
- [12] Hernanda P Y, Chen K, Das A M, et al. SMAD4 exerts a tumor-promoting role in hepatocellular carcinoma [J]. Oncogene, 2014, 34(39): 5055–68.
- [13] Höger M, Pedersen C C, Larsen M T, et al. MicroRNA-130a-mediated down-regulation of Smad4 contributes to reduced sensitivity to TGF- $\beta$ 1 stimulation in granulocytic precursors [J]. Blood, 2011, 118(25): 6649–59.
- [14] Zumbrennen-Bullough K B, Wu Q, Core A B, et al. MicroRNA-130a is up-regulated in mouse liver by iron deficiency and targets the bone morphogenetic protein (BMP) receptor ALK2 to attenuate BMP signaling and hepcidin transcription [J]. J Biol Chem, 2014, 289(34): 23796–808.
- [15] Li B, Huang P, Qiu J, et al. MicroRNA-130a is down-regulated in hepatocellular carcinoma and associates with poor prognosis [J]. Med Oncol, 2014, 31(10): 287–92.

## Expressions and clinical significance of *mir-130a-3p* and *smad 4* in hepatocellular carcinoma

Zhou Zhengguang<sup>1,2</sup>, Wang Rui<sup>2</sup>, Li Yumei<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup>Dept of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical Collage, Bengbu 233004)

**Abstract Objective** To detect expressions and correlation of *mir-130a-3p* and *smad 4* in hepatocellular carcinoma (HCC), and analyze the relation of the expressions of both to clinicopathological characters and prognosis of patients with HCC. **Methods** The total of 51 HCC tissues and 51 adjacent non-tumorous tissues which were obtained from the same patients to the HCC samples were collected. Total RNA of all samples were isolated and gene expressions of *mir-130a-3p* were detected using qRT-PCR. Immunohistochemical staining was employed to determine the expression of *smad 4* in HCC and adjacent tissues. And then the correlation of *mir-130a-3p* with *smad 4*, as well as relation of both to clinicopathological characters and over survival of HCC, were analyzed. **Results** The gene expressions of *mir-130a-3p* in HCC tissues were decreased significantly than that in adjacent non-tumorous tissues ( $1.38 \pm 0.15$  vs  $2.48 \pm 0.16$ ,  $P < 0.05$ ). The total of 37 samples had positive expressions of *smad 4* out of 51 HCC tissues, with the rate of positive expression of 72.5%, which were apparently more than 26 out of 51 adjacent samples, with the rate of positive expression of 50.0% ( $P < 0.05$ ). The level of *mir-130a-3p* was negatively related to that of *smad 4* in HCC samples ( $r_s = -0.43$ ,  $P < 0.05$ ). The expressions of both *mir-130a-3p* and *smad 4* were related to TNM stage of patients with HCC, however, they had no correlation with age, gender, lymphnode metastasis, cancer embolus of vessel and pathologic grade. The median over survival (OS) of patients with *mir-130a-3p* high expressions was longer than that of patients with low expressions, but it was not significant (25.6 vs 23.1 month). However, the median OS of patients with *smad 4* negative expressions was much longer, compared to that of patients with positive expressions (26.7 vs 20.0 month,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expressions of *mir-130a-3p* are down-regulated in HCC tissues and maybe participate in oncogenesis and progression of HCC via regulating *smad 4*, which indicates that *mir-130a-3p* is expected to become a potential treatment target and prognostic factor for HCC.

**Key words** *mir-130a-3p*; *smad 4*; hepatocellular carcinoma